

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2000-290189

(43)Date of publication of application : 17.10.2000

(51)Int.Cl. A61K 35/78
A61P 37/08
A61P 43/00

(21)Application number : 11-102109 (71)Applicant : JANIFU TEKKU:KK

(22)Date of filing : 09.04.1999 (72)Inventor : TANI MASAHIKE
HAMANO ATSUSHI

(54) ANTI-ALLERGIC AGENT

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject medicine having a release-suppressing effect of leucotriene and histamine from mastocyte, and a stimulation-moderating effect for an allergen by containing a plant body of plants belonging to the genuses Curcuma, Crataegus and Artemisia or their extracts.

SOLUTION: This anti-allergic agent contains at least one kind of a plant body and/or an extract selected from a group consisting of (A) a plant belonging to the genus Curcuma [e.g.; Curcuma rhizoma (turmeric)], (B) a plant belonging to the genus Crataegus [e.g.; Crataegus cuneata, Crataegus pinnatifida (hawthorn))] and (C) a plant belonging to the genus Artemisia [e.g.; Artemisia princeps (mugwort), Artemisia montana, Artemisia argyl (moxa), Artemisia vulgaris. The amount of administration is usually approximately 3-30 g in the case of oral administration and approximately 10-50 mg in the case of local administration for an adult daily based on dried weight of the plant material.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 27.02.2006

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or

[application converted registration]
[Date of final disposal for application]
[Patent number]
[Date of registration]
[Number of appeal against examiner's
decision of rejection]
[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]
[Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-290189

(P2000-290189A)

(43) 公開日 平成12年10月17日 (2000.10.17)

(51) Int.Cl.⁷

A 61 K 35/78

識別記号

F I

A 61 K 35/78

デマコード(参考)

C 4 C 0 8 8

H

T

V

W

審査請求 未請求 請求項の数13 O L (全 8 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号

特願平11-102109

(22) 出願日

平成11年4月9日 (1999.4.9)

(71) 出願人 596111601

株式会社ジャニフ・テック

東京都千代田区神田神保町2丁目46番地

(72) 発明者 谷 政秀

茨城県牛久市南二丁目30-1 牛久ロイヤ

ルレジデンスA107

(72) 発明者 濱野 厚

茨城県稲敷郡基崎町高見原一丁目5-67

(74) 代理人 100088546

弁理士 谷川 英次郎

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗アレルギー剤

(57) 【要約】

【課題】 アレルゲン感作により生ずるヒスタミン又はロイコトリエン (LTB₄) などケミカルメディエーターの肥満細胞からの放出抑制効果を持つ原料・成分およびその混合物で、アレルゲンの作用を緩和する食品あるいは食品添加物素材や石鹼やクリーム等の素材として利用することも可能な、アレルゲンの刺激緩和作用を有する抗アレルギー剤を提供すること。

【解決手段】 カークマ属植物、クラタエガス属植物及びアーテミシア属植物から成る群より選ばれる少なくとも1種の植物体及び/又はその抽出物を有効成分として含有する抗アレルギー剤を提供した。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 カークマ属植物、クラタエガス属植物及びアーテミッシア属植物から成る群より選ばれる少なくとも1種の植物体及び／又はその抽出物を有効成分として含有する抗アレルギー剤。

【請求項2】 アロエ属植物の植物体及び／又はその抽出物をさらに有効成分として含む請求項1記載の抗アレルギー剤。

【請求項3】 クラタエガス植物及び／又はアーテミッシア属植物の植物体又はその抽出物を有効成分として含有する請求項1又は2記載の抗アレルギー剤。

【請求項4】 前記カークマ属植物の植物体は、塊根及び／又は根茎である請求項1ないし3のいずれか1項に記載の抗アレルギー剤。

【請求項5】 前記クラタエガス属植物の植物体は、果実である請求項1ないし4のいずれか1項に記載の抗アレルギー剤。

【請求項6】 前記アーテミッシア属植物の植物体は、葉及び／又は茎である請求項1ないし5のいずれか1項に記載の抗アレルギー剤。

【請求項7】 前記アロエ属植物の植物体は、葉である請求項2ないし6のいずれか1項に記載の抗アレルギー剤。

【請求項8】 前記カークマ属植物は、カークマ・リゾマ(Curcuma rhizoma)である請求項1ないし7のいずれか1項に記載の抗アレルギー剤。

【請求項9】 前記クラタエガス植物は、クラタエガス・クネアタ(Crataegus cuneata)及び／又はクラタエガス・ビナティフィダ(Crataegus pinnatifida)である請求項1ないし8のいずれか1項に記載の抗アレルギー剤。

【請求項10】 前記アーテミッシア属植物は、アーテミッシア・プリンセプス(Artemisia princeps)、アーテミッシア・モンタナ(Artemisia montana)、アーテミッシア・アーキー(Artemisia argyi)及び／又はアーテミッシア・バルガリス(Artemisia vulgaris)である請求項1ないし9のいずれか1項に記載の抗アレルギー剤。

【請求項11】 前記アロエ属植物は、アロエ・アーボレスцен(Aloe arborescens)、アロエ・サボナリア(Aloe saponaria)、アロエ・フェロックス(Aloe ferox)、アロエ・バーバデンシス(Aloe barbadensis)及び／又はアロエ・アフリカーナ(Aloe africana)である請求項2ないし10のいずれか1項に記載の抗アレルギー剤。

【請求項12】 前記抽出物は、植物体を水又は水系媒体により抽出することにより得られるものである請求項1ないし11のいずれか1項に記載の抗アレルギー剤。

【請求項13】 魚油をさらに含む請求項1ないし12のいずれか1項に記載の抗アレルギー剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、抗アレルギー剤に関する。

【0002】

【従来の技術】アレルギー反応は、花粉や食事成分（あるいは飼料成分）がアレルゲンとなり、生体に感作した場合、生体内にIgE抗体が作られ、アレルゲンと結合したIgE抗体が肥満細胞と結合し、該肥満細胞からアレルギーを引き起こすヒスタミンやロイコトリエン(LTB₄)等の炎症を引き起こす物質が放出される。このうち、ロイコトリエン(LTB₄)の気管支収縮作用は、ヒスタミンの1000倍程度強力であるといわれている(Dahlen S-E, Edqvist P, Hammarstrom S, Samuelsson B. Leukotrienes are potent constrictors of human bronchi. Nature 1980; 288: 484-6)

【0003】そのため、従来食品分野においては、アレルゲンの除去に関する開発、すなわち脱アレルゲン化の方向で研究・開発が進められている。すなわち、殆どの食品がヒトに対するアレルゲンとなり得るため、米、そば、あるいは大豆等、特にヒトにとって重要な食品においては、それらに含まれるアレルゲンを加熱や酵素処理等物理化学的方法により処理し、アレルゲンを分解・除去することによって低アレルゲン化食品とし、該食品に対してアレルギー体質であるヒトに影響のないかたちで提供されている。

【0004】しかし、脱アレルゲン化処理として、プロテアーゼによる処理を行った場合、食品中に含まれる蛋白質がペプチドとなることによって、たとえアレルゲンが分解されたとしても、一方でペプチドに特有の苦みを生じ、その結果、さらに特殊な処理が必要となるなど、製品コストが高くなる欠点があった。また、あらゆる食品および食品原料について脱アレルゲン化することは、それらのアレルゲン部分を見出し、特定部分に酵素を作用させる等が必要であるから実際上不可能であり、加えてこれらの低アレルゲン食品は、ヒトのアレルギー体質を改善するものではなく、高度に処理・加工された該食品を常時摂取しなければならない等の欠点がある。

【0005】また、医薬・医薬部外品の分野でのアレルギー症への対応は、ヒスタミンの制御に関しては、抗ヒスタミン剤やステロイドホルモン等が通常に用いられている。しかしながら、これらは長期に使用した場合の副作用の問題があり、副作用がなく安全で効果のある、クリーム等医薬部外品に用いることも可能な素材の開発が求められていた。

【0006】以上のことから、現在考えられる最も理想的なアレルギーに対する処置法としては、高度に加工した食品の摂取や対症療法としてのホルモン剤等の医薬品の投与よりも、日常的な食事内容の改善が最善の方法であり、それによる体質の改善を目的としたアレルギーになりにくい食事成分素材と、効果が穏やかで副作用のな

い医薬品・医薬部外品の素材が求められていた。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、アレルゲン感作により生ずるヒスタミン又はロイコトリエン(LT_{B₄})などケミカルメディエーターの肥満細胞からの放出抑制効果を持つ原料・成分およびその混合物で、アレルゲンの作用を緩和する食品あるいは食品添加物素材や石鹼やクリーム等の素材として利用することも可能で、アレルゲンの刺激緩和作用を有する抗アレルギー剤を提供することにある。

【0008】

【課題を解決するための手段】本願発明者らは、鋭意研究の結果、カーフマ属植物、クラタエガス属植物及びアーテミッシア属植物の植物体及びその抽出物が、肥満細胞からのロイコトリエン(LT_{B₄})及び/又はヒスタミンの放出抑制効果を有することを見出し、本発明を完成した。

【0009】すなわち、本発明は、カーフマ属(Curcum_a)植物、クラタエガス(Crataegus)属植物及びアーテミッシア属(Artemissia)植物から成る群より選ばれる少なくとも1種の植物体及び/又はその抽出物を有効成分として含有する、食品及び医薬部外品などへの利用が可能な抗アレルギー剤を提供する。

【0010】

【発明の実施の形態】上述のように、本発明の抗アレルギー剤は、カーフマ属(Curcum_a)植物、クラタエガス(Crataegus)属植物及びアーテミッchia属(Artemissia)植物から成る群より選ばれる少なくとも1種の植物体及び/又はその抽出物を有効成分として含有する。

【0011】ここで、カーフマ属植物の好ましい例としては、カーフマ・リゾマ(Curcuma rhizoma)(ウコン)を挙げることができるがこれに限定されるものではない。ウコン(Curcuma rhizoma)はショウガ科に属し、一般的には、春ウコンと秋ウコンの名称で知られている。春ウコンは主に薬用に、秋ウコンはターメリックとしてカレー粉やたくわん、ピクルス等の着色原料として用いられている。産地は、熱帯アジアが原産で、インド、中国南部、インドネシア、ベトナム、台湾および沖縄等で広く栽培されて、植物体の塊根あるいは根茎部分が乾燥して用られている。ウコンの薬理効果は、主に利胆作用が知られており、肝炎、胆道炎、胆石症の予防・治療に用いられている。

【0012】本発明に用いるウコンは、春ウコンおよび秋ウコンのどちらでもよく、また春ウコンと秋ウコンとを混合しても良い。本発明には、ウコン等のカーフマ属植物の植物体又はその抽出物が用いられるが、植物体の部位としては塊根又は根茎が好ましい。また、ウコンの根茎の皮の部分や塊根の芯等の残渣を乾燥して粉末としたものあるいはその抽出物も利用できる。

【0013】本発明に用いられるクラタエガス属植物の

好ましい例として、クラタエガス・クネアタ(Crataegus cuneata)(野山査)及びクラタエガス・ピナティフィダ(Crataegus pinnatifida)(山査)を挙げができるがこれらに限定されるものではない。野山査や山査は、中国原産のバラ科の植物で、その成熟果実は山査子と呼ばれる。これは、中国では一般に「紅果」と呼ばれ、干菓子や羊羹あるいはジュースなどに用いられている。山査子の薬理効果は、健胃・消化作用が知られており、主に消化不良や下痢の治療に用いられている。

【0014】本発明に用いられるクラタエガス属植物の植物体の部位としては、特に限定されないが、果実(果肉と種子)、特に成熟果実が好ましい。果実の乾燥物を粉碎したもの、抽出液あるいは搾汁したジュースおよびその乾燥物を好ましく用いることができる。

【0015】本発明に用いられるアーテミッchia属(ヨモギ属)植物の好ましい例として、アーテミッchia・プリンセプス(Artemissia princeps)(ヨモギ)、アーテミッchia・モンタナ(Artemissia montana)(オオヨモギ)、アーテミッchia・アーギー(Artemissia argyi)(艾)及びアーテミッchia・バルガリス(Artemissia vulgaris)(野艾)を挙げができるがこれらに限定されるものではない。ヨモギは、キク科に属し、日本各地に自生している多年草でヨモギ属の種類は多い。日本ではヨモギあるいはオオヨモギが主であり、中国ではヨモギと近縁の艾あるいは野艾がよく知られている。その利用は、お灸のモグサとしてあるいはモチグサとして草餅などに用いられている。ヨモギの薬理効果は、漢方では、止血あるいは止痛に効能ありといわれており、さらに下痢、鼻血、吐血、腫れ物等の治療に用いられる。

【0016】本発明に用いられるアーテミッchia属植物の植物体の部位としては、特に限定されないが、葉又は茎が好ましく、全草も好ましく用いることができる。

【0017】本発明の抗アレルギー剤は、上記した3つの属に属する植物の少なくとも1種の植物体及び/又はその抽出物に加え、さらに、アロエ属植物の植物体及び/又はその抽出物を含んでいてもよい。

【0018】アロエはユリ科に属し、温暖で乾燥した地域に分布しており、その種類は100種以上ある。本発明に用いることができるアロエ属植物の好ましい例として、アロエ・アーボレスцен(Aloe arborescens)(キダチアロエ(Aloe arborescens Mill))、アロエ・サボナリア(Aloe saponaria)(ジャンボアロエ(Aloe saponaria Mill))、アロエ・フェロックス(Aloe ferox)(アロエ・フェロックス(Aloe ferox Mill))、アロエ・バーバデンシス(Aloe barbadensis)(アロエベラ(Aloe barbadensis Mill))及びアロエ・アフリカーナ(Aloe africana)(アロエアフリカーナ(Aloe africana Mill))を挙げができるがこれらに限定されるものではない。これらのアロエ属植物は、各国で薬局方医薬品として採用されている。アロエの薬理効果は、少量服用の場合は健

胃剤、多量服用の場合は緩下薬として用いられている。また、火傷、創傷、虫さされ、湿疹、あかぎれなどに、アロエの皮を剥いた葉を貼るかその粘液を患部に塗布し用いられている。

【0019】本発明に用いられるアロエ属植物の植物体の部位としては、特に限定されないが、葉が好ましく、葉内のゲル状部分も好ましく用いることができる。なお、アロエ属植物の植物体を用いる場合には、アロイン等のアントラキノン系物質を含まないように処理、加工されたものを用いることが好ましい。

【0020】本発明では、上記した各属の植物体は、生のままでも乾燥したものも用いることができる。さらに、粉碎して粉末状にしたり、任意の形態とすることができる。また、植物体の抽出物を用いることもできる。抽出は、水若しくは水系媒体又はこれらの混合溶液で抽出したものが好ましい。ここで、「水系媒体」とは、水と自由に混和可能な、例えばエタノールのような有機溶媒を包含する。抽出温度は特に限定されず、通常、室温から媒体の沸点の範囲で行われるが、加熱下、例えば50°C以上、さらに好ましくは90°C以上、さらに好ましくは媒体の沸点で行なうことが好ましい。さらに、オートクレーブや圧力釜を用いて、沸点を1気圧の沸点よりも上昇させ、例えば125°C程度にまで上昇させて抽出処理をすることも好ましい。抽出時間は、植物の種類、量、媒体の量、抽出温度等に応じて適宜設定することができるが、通常、5分間～48時間程度行われる。なお、高温下で抽出を行う場合には抽出時間は短くてよく、室温下等の比較的の低温で行なう場合には抽出時間を長くとることが好ましい。また、抽出に用いる媒体の量は、特に限定されないが、通常、重量基準で植物体の2倍～100倍程度であり、好ましくは5倍～20倍程度である。また、抽出物は、抽出液の形態であってもよく、抽出液を乾燥して粉末状にしたものやそれをさらに任意の形態に成形したものであってもよい。

【0021】ロイコトリエン(LTB_4)及びヒスタミンのうちいづれか一方の放出を抑制するだけでもアレルギーをかなり軽減することができ有効であるが、これら両者の放出を同時に抑制することができればより有効である。下記実施例において具体的に示されるように、カーネマ属植物は、ロイコトリエン(LTB_4)放出抑制効果が極めて優れているが、ヒスタミン放出抑制効果は、クラタエガス植物やアーテミシア属植物ほどではないので、カーネマ属植物を用いる場合には、クラタエガス植物及び/又はアーテミシア属植物と組み合わせて用いることが好ましい。また、アロエ属植物は、ロイコトリエン(LTB_4)放出抑制効果は優れるものの、ヒスタミン放出抑制効果を有さないので、ヒスタミン放出抑制効果の優れたクラタエガス植物及び/又はアーテミシア属植物と組み合わせて用いることが好ましい。すなわち、本発明の抗アレルギー剤は、優れたヒスタミン放出抑制

効果を有するクラタエガス植物及びアーテミシア植物の少なくともいづれかの植物体又はその抽出物を含むことが好ましい。なお、植物の組み合わせはこれらに限定されるものではなく、上記した植物を任意に組み合わせることができる。

【0022】なお、複数種類の植物体又はその抽出物を組み合わせて用いる場合、それらの配合比率は何ら限定されるものではなく、目的とする抗アレルギー効果に応じて任意の割合で配合することができる。例えば、カーネマ属植物又はアロエ属植物と、クラタエガス植物又はアーテミシア植物とを組み合わせる場合、その配合比率は、例えば重量基準で2:8～8:2、好ましくは4:6～6:4程度である。

【0023】本発明の抗アレルギー剤は、上記した植物体又はその抽出物に加え、さらに魚油及び/又は魚油成分を含むことが好ましい。魚油を加えることにより、さらに改善された抗アレルギー効果が得られる。脂質代謝のアラキドン酸カスケードで、ω6系油脂からアレルギーに関連するロイコトリエン(LTB_4)が産生し、強力な炎症物質となる。一方、魚油の場合は、その主たる脂肪酸であるω3系の高度不飽和脂肪酸(DHAやEPA等)が生体内で代謝され非炎症型のロイコトリエン(LTB_5)になることが知られている。 LTB_5 は、 LTB_4 の1/30の効力しかない。従って、魚油及び/又は魚油成分の摂取によって、炎症性の強いロイコトリエン(LTB_4)の産生量が少なくなくなり、非炎症型のロイコトリエン(LTB_5)が増加する。そのため、上記植物原料および添加物のロイコトリエン(LTB_4)放出抑制効果と魚油のロイコトリエン(LTB_4)産生低減作用によりさらに抗アレルギー効果が高まる。

【0024】魚油としては、DHAやEPA等の不飽和脂肪酸を含むものであればいづれの魚油も好ましく用いることができるが、魚油の供給源となる魚の好ましい例として、カツオ、マグロ、イカ、イワシ、アジ及びその他の魚介類等を挙げることができるがこれらに限定されるものではない。

【0025】本発明の抗アレルギー剤が魚油を含む場合、植物体及び/又はその抽出物と、魚油との配合比率は、特に限定されないが、通常、重量基準で2:1～1:5程度、好ましくは1:2～1:4程度である。

【0026】本発明の抗アレルギー剤は、経口投与でも局所投与等の非経口投与でも効果を発揮する。経口投与の場合、投与量は、症状等により異なるが、通常、成人1日当たり、植物体の乾燥重量換算で、3～30g程度であり、好ましくは、9～15g程度である。また、局所投与の場合、投与量は、症状等により異なるが、通常、1日当たり、植物体の乾燥重量換算で、10～500mg程度であり、好ましくは、100～200mg程度である。

【0027】本発明の抗アレルギー剤は、上記した植物

体又はその抽出物そのままで用いることもできるし、医薬品の製剤に通常用いられている他の賦形剤や添加剤と共に常法により適当な剤形に製剤することもできる。さらに、本発明の効果を妨げない限り、他の医薬やその他の有効成分等を含んでいてもよい。通常は、植物体若しくはその抽出物又はそれらの乾燥物をそのまま食品等に添加し、又は、石鹼やクリーム等に添加物として添加することが好ましい。これらの場合、本発明の抗アレルギー剤の配合量としては特に限定されず、食品の摂取量又は石鹼やクリームの使用量を勘案して、上記した範囲の投与量が達成されるように適宜設定することができる。

【0028】本発明の抗アレルギー剤の原料は、いずれも食品や漢方薬として古くから用いられているものであるから、アレルギー症の治療に従来から用いられているステロイドホルモン等の副作用がない。

【0029】

【実施例】以下、本発明を実施例に基づきより具体的に説明する。もっとも、本発明は下記実施例に限定されるものではない。

【0030】実施例1

ウコン、山査子、ヨモギおよびアロエの抗アレルギー作用を確認するため、ラットの肥溝細胞を用いて、ロイコトリエン(LTB_4)の放出抑制効果をみるための試験を行った。

【0031】具体的には、上記原料(ウコンは塊根、山査子は種子を含む果実、ヨモギは全草(葉及び茎)、アロエは葉)の各々をリン酸緩衝液(PBS)に10重量%加え混合し、121°C、15分間オートクレーブで加熱抽出後、3000 rpm、10分間、5°Cで遠心分離しその上清をサンプルとした。ラットは、平均体重200gの $Splague Dawry$ 系雄性ラット(7週齢)を用いエーテル麻酔下で致死せしめ、その腹腔内にTyrode液30mlを注入し、腹部を2分間マッサージした後、開腹しTyrode液を回収した。回収液は、200Gで5分間遠心分離して上清を除去し肥溝細胞を含む腹腔内細胞(以下PEC)を得た。なお、PECはTyrode液で細胞数を 2×10^6 個/mlに調整した。

【0032】ロイコトリエン(LTB_4)の測定はTyrode液854μl、抽出サンプル液(10%溶液)10μl、50μMのCaイオノフォア100μlおよび25mMのCaCl₂液36μlを混合したものを作成液として用いた。前もって調製した 2×10^6 cells/mlのPEC 1mlを、200G、5分間、遠心分離し、上清除去後、反応液50μlを加え37°Cで20分間振とう培養した。その培養液にアセトニトリル・メタノール混合液(6:5)50μlを添加し、さらに内部標準として10μlのPGB₂を加え、-20°Cで30分間静置し、12000rpmで10分間遠心分離後、その上清中の LTB_4 をHPLC法で測定した。

【0033】その結果、ウコン、ヨモギ、山査子およびアロエのロイコトリエン(LTB_4)放出量は、陰性対照の4~36%となり、64~96%の放出抑制効果が認められた(表1)。この結果は、抗アレルギー作用があるとされ

ている紫蘇(山崎正利ら、シソエキスの抗アレルギー活性について、日本小児皮膚科学会要旨集(1992)、山崎正利ら、シソ抽出液による炎症・アレルギー反応の抑制、Fragrance Journal Vol.21, No.9, 75~81(1993))よりも優れた効果を示した。

【0034】

【表1】

原料	ロイコトリエン放出量(ng/細胞)
ウコン	0.39
ヨモギ	3.11
アロエ	3.26
山査子	3.43
陽性対照(紫蘇)	4.78
陰性対照	9.53

【0035】実施例2

アレルギーの他の要因としては、ヒスタミンがある。そのため、ラットの肥溝細胞からのヒスタミンの放出抑制効果を、ウコン、山査子、ヨモギおよびアロエで確認するための試験を行った。なお、抗アレルギー効果の認められている紫蘇を陽性対照とした。

【0036】具体的には、実施例1と同様な原料の各々をリン酸緩衝液(PBS)に10重量%加え混合し、121°C、15分間オートクレーブで加熱抽出後、遠心分離しその上清をサンプルとした。ラットは、平均体重200gの $Splague Dawry$ 系雄性ラット(7週齢)を用いエーテル麻酔下で致死せしめ、その腹腔内にTyrode液30mlを注入し、腹部を2分間マッサージした後、開腹しTyrode液を回収した。回収液は、200Gで5分間遠心分離して上清を除去し肥溝細胞を含む腹腔内細胞(以下PEC)を得た。なお、PECはTyrode液で細胞数を 1×10^6 個/mlに調整した。

【0037】ヒスタミンの測定は、Tyrode液で 10^6 cells/mlに調整したPEC 1ml、抽出サンプル液(10%溶液)250μl、50μMのCaイオノフォア250μl、25mMのCaCl₂液90μlおよびTyrode液910μlを混合し、37°Cで20分培養後、氷冷して反応を停止した。反応停止後、4°Cで200G、5分間遠心分離し、その上清中のヒスタミンを蛍光分光光度計で測定した。

【0038】その結果、下記表2に示すように、ヨモギおよび山査子のヒスタミン放出量は、陰性対照の35~39%であり、約70%程度のヒスタミン放出抑制効果が認められた。また、その効果は陽性対照として用いた紫蘇とほぼ同等であった。一方、アロエにはヒスタミン放出抑制効果はなかった。

【0039】

【表2】

原料	ヒスタミン放出量(ng/細胞)
ウコン	96.78
ヨモギ	35.27
アロエ	140.59
山査子	38.72
陽性対照(紫蘇)	33.2
陰性対照	143.81

【0040】参考例1

魚油およびその成分である高度不飽和脂肪酸を摂取した場合、アレルギーのケミカルメディエーターであるロイコトリエン(LTB_4)が減少し、非炎症性のロイコトリエン(LTB_5)が増加するといわれている。そこで、実施例1および2に示す植物原料のロイコトリエン(LTB_4)およびヒスタミンの放出抑制効果をさらに増強するものとして魚油の効果を確認する試験を行った。

【0041】すなわち、まず魚油がどの程度の抗アレルギー効果を有するかを確認するため、ラットに魚油を混合した飼料を給与し、ラットの肥満細胞からのアレルギー起因物質であるロイコトリエン(LTB_4)とヒスタミンの放出抑制効果について検討した。

【0042】具体的には、*Splague Dawley*系の雄性ラット(3週齢)に、カツオ由来の魚油を5%含有する飼料を4週間給与し、給与4週後に実施例1および2に示した方法により、ラットの肥満細胞を含む腹腔内細胞(PEC)を採取し実験に供した。ロイコトリエン(LTB_4)とヒスタミンの測定は、同様、実施例1および2に示す条件で実施した。

【0043】その結果、魚油を5%含有する飼料を給与したラットでは、下記表3に示されるように、その肥満細胞からのロイコトリエン(LTB_4)放出量が対照飼料を給与したラットの約60%程度と少ない結果を得た。一

方、ヒスタミンの放出量については、下記表4に示すように対照との差は小さかった。これらの結果から、魚油の投与がアレルギーのケミカルメディエーターの一つであるロイコトリエン(LTB_4)の放出量を減少させることができ確認された。

【0044】

【表3】

区	ロイコトリエン放出量(ng/細胞)
対照区	9.53
魚油区	5.79

【0045】

【表4】

区	ヒスタミン放出量(ng/細胞)
対照区	149.4
魚油区	138.3

【0046】実施例3

実施例1で、ウコン、ヨモギ、山査子およびアロエにラット肥満細胞からのロイコトリエン(LTB_4)放出抑制効果が認められ、実施例2で、ヨモギおよび山査子にヒスタミンの放出抑制効果が認められたため、それらの組合せによる混合物を下記表5の割合で試作した。なお用いた原料は、ウコンは春ウコンおよび秋ウコンの乾燥粉碎物を等量混合したものを原料とした。ヨモギは、ヨモギの全草(葉と茎を含む)を乾燥し粉碎したものを原料とした。山査子は、果実(種子を含む)を乾燥し粉碎したものを作りとした。アロエは、葉内のゲル状部分と葉部表皮の全体を含むものを乾燥し粉碎したものを原料とした。なお、表5中の数字は、混合物中の各原料の重量%を示す。

【0047】

【表5】

原料名	混合物A	混合物B	混合物C	混合物D	混合物E
ウコン	50	50	0	0	0
ヨモギ	50	0	50	50	0
アロエ	0	0	0	50	50
山査子	0	50	50	0	50
合計	100	100	100	100	100

【0048】実施例4

実施例3で試作した各々混合物の1に対し、重量基準で魚油を3の割合になるように添加率を設定し、油脂の全体の添加量をラードを含め6重量%として下記表6に示す組成を有する飼料を調製した。すなわち、カツオ由来

の魚油3kgに実施例3で試作した混合物(A~E)の各々1kgを加え、40°Cの温浴中で攪拌し懸濁状のオイル状混合物を、その他の原料に混合した。

【0049】

【表6】

原料名	飼料A	飼料B	飼料C	飼料D	飼料E	対照飼料
混合物A	1	0	0	0	0	0
混合物B	0	1	0	0	0	0
混合物C	0	0	1	0	0	0
混合物D	0	0	0	1	0	0
混合物E	0	0	0	0	1	0
魚油	3	3	3	3	3	3
ラード	3	3	3	3	3	3
コーンスターチ	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8
カゼイン	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
アルファ化デンプン	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
セルロースパウダー	7	7	7	7	7	8
ミネラル類	6	6	6	6	6	6
グラニュー糖	5	5	5	5	5	5
ビタミン類	2	2	2	2	2	2
合計	100	100	100	100	100	100

注：飼料A～Eは、混合物の種類（A～E）を添加することを表す。

【0050】実施例5

実施例3で試作した混合物の抗アレルギー効果を確認するため、実施例1と実施例2に記載した方法で、アレルギーのケミカルメディエーターであるロイコトリエン（LTB₄）とヒスタミンのラット肥満細胞からの放出抑制効果を調べた。なお、混合物は、リン酸緩衝液（PBS）に10重量%になるように加え、125°C、15分間オートクレーブで加熱抽出し、遠心分離後その上清をサンプルとして用いた。

【0051】結果は下記表7のとおりであるが、ヒスタミンの1000倍の気管支収縮作用を示すといわれるロイコトリエン（LTB₄）（Dahlen S-E, Hedqvist P, Hammarstrom S, Samuelsson B. Leukotrienes are potent constrictors of human bronchi. Nature 1980; 288; 484-6）の放出抑制効果は、混合物A～Eが抗アレルギー効果があるといわれている陽性対照の紫蘇よりも優れていた。ヒスタミン抑制効果は紫蘇が優れていたが、添加物Cの効果は紫蘇と同等であった。

【0052】

【表7】

原料	ロイコトリエン放出量 (ng/細胞)	ヒスタミン放出量 (ng/細胞)
添加物A	1.59	63.0
添加物B	1.81	66.2
添加物C	3.35	34.8
添加物D	3.10	91.0
添加物E	3.52	93.4
陽性対照（紫蘇）	4.78	33.2
陰性対照	9.53	143.8

注：添加物A～Eは、混合物A～Eの抽出物をそれぞれ示す。

【0053】実施例6

実施例4で製造した飼料6種類をSprague Dawley系雄性ラット（3週齢）に4週間給与し、飼料給与4週後（7週齢時）に、実施例1および2の方法に従って、供試ラット腹

腔細胞（PEC）からのアレルギーのケミカルメディエーターであるロイコトリエン（LTB₄）の放出量を測定した。

【0054】その結果、下記表8に示すように、混合物A～Eを含む飼料A～Eの給与群は、同量の魚油を含む対照飼料の給与群と比べて、ロイコトリエン（LTB₄）の放

出量が20~30%低下し、混合物A~Eの抗アレルギー効果が確認された。

【0055】

【表8】

区	ロイコトリエン放出量(ng/細胞)
飼料A	4.79
飼料B	4.99
飼料C	5.84
飼料D	5.69
飼料E	5.79
対照飼料	7.29

【0056】

【発明の効果】以上のごとく、本発明により、肥満細胞からのアレルギーメディエーターであるロイコトリエン(LTB_4)およびヒスタミンの放出抑制効果を有し、アレルゲンに起因する諸症状を緩和する用途の広い有用な抗アレルギー剤が提供された。本発明の抗アレルギー剤は、安全性が高いので、食品及びクリーム等の有効な素材として日常的に利用することができる。

フロントページの続き

(51) Int.Cl.7

A 61 P 37/08
43/00

識別記号

F I

A 61 K 31/00

(参考)

637 E
643 D

F ターム(参考) 4C088 AB29 AB51 AB81 AB86 AC01
AC04 AC05 AC11 AC13 AD11
BA03 BA06 BA08 BA09 BA18
MA07 MA08 NA14 ZB13 ZC02
ZC13